

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-255088

(43) 公開日 平成5年(1993)10月5日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/44	A C L	7252-4C		
9/28	C	7329-4C		
47/04	Z	7433-4C		
47/16	J	7433-4C		
// (A 6 1 K 31/44				

審査請求 未請求 請求項の数7(全17頁) 最終頁に続く

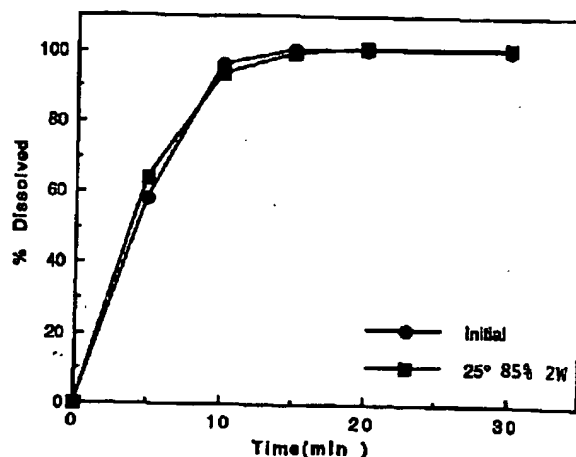
(21) 出願番号	特願平4-273736	(71) 出願人	000006725 吉富製薬株式会社 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
(22) 出願日	平成4年(1992)9月17日	(72) 発明者	大石 直寛 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉 富製薬株式会社中央研究所内
(31) 優先権主張番号	特願平3-318337	(72) 発明者	柴田 祀行 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉 富製薬株式会社中央研究所内
(32) 優先日	平3(1991)11月5日	(72) 発明者	池田 国樹 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉 富製薬株式会社中央研究所内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 高宮城 勝

(54) 【発明の名称】 抗潰瘍剤含有製剤

(57) 【要約】

【構成】 抗潰瘍作用を有する酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物を含む核部分に1~2層のアンダーコーティング層を被覆し、さらにその上に腸溶性コーティング剤を被覆してなる腸溶製剤において、核部分および/またはアンダーコーティング層に水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、または前記化合物と緩衝剤を配合させてなることを特徴とする腸溶製剤。

【効果】 長期にわたって着色しないなど、保存安定性が極めて良好で、かつ過酷な条件下における長期保存下においても、溶出性が悪化しない安定な抗潰瘍剤含有製剤が得られる。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 抗潰瘍作用を有する酸に不安定な2-〔(2-ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンズイミダゾール系化合物を含む核部分に1~2層のアンダーコーティング層を被覆し、さらにその上に腸溶性コーティングを被覆してなる腸溶製剤において、核部分および/またはアンダーコーティング層に水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を配合させることを特徴とする安定性および溶出性が改善された腸溶製剤。

【請求項2】 核部分における2-〔(2-ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物が0.1~20重量部であることを特徴とする請求項1記載の製剤。

【請求項3】 アンダーコーティング層における水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物の配合量が核部分100重量部に対して0.01~10重量部であることを特徴とする請求項1記載の製剤。

【請求項4】 アンダーコーティング層に水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物とタルクを配合することを特徴とする請求項1記載の製剤。

【請求項5】 抗潰瘍作用を有する酸に不安定な2-〔(2-ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンズイミダゾール系化合物を含む核部分の上に1~2層のアンダーコーティング層を被覆し、さらにその上に腸溶性コーティングを被覆してなる腸溶製剤において、核部分および/またはアンダーコーティング層に安定化剤として水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物と緩衝剤を配合させることを特徴とする安定性および溶出性が改善された腸溶製剤。

【請求項6】 2-〔(2-ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物が0.1~20重量部、緩衝剤が0.01~2重量部であることを特徴とする請求項5記載の製剤。

【請求項7】 緩衝剤が酒石酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、ポリリン酸カリウム、ピロリン酸ナトリウム、ピロリン酸カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三ナトリウムまたはリン酸三カリウムである請求項5記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は安定性および溶出性が改善された抗潰瘍剤含有製剤に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 $H^+ - K^+$ ATPase阻害作用を有する2-〔(2-ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンズイミダゾール系化合物(以下、単にベンズイミダゾール系化合物と称することもある)

る)は胃酸分泌を強力に抑制する消化性潰瘍治療剤として有用である。その作用は強力かつ持続的であるため、シメチジン等のヒスタミン H_2 受容体拮抗剤に変わる次世代の消化性潰瘍治療剤として注目されている。特に、特開昭54-141783号公報、特開昭61-50978号公報、特開平1-6270号公報等に記載されたベンズイミダゾール系化合物の胃酸分泌抑制作用は強力であり、临床上の有用性が確認されている。

【0003】 しかしながら、これらベンズイミダゾール系化合物の安定性は悪く、固体状態では温度、湿度、光に対して不安定で、また酸性から中性域の水溶液中では、速やかに分解し、著しく着色する。また、錠剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤などの製剤では製剤処方中の他成分に影響されて不安定になり、経日的な含量低下、着色変化が生じる。さらに、これらの製剤のうち錠剤、顆粒剤にコーティングを施す場合には、腸溶性基剤(セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸・アクリル酸共重合体など)との配合性も悪く含量低下、着色を生じる。このようにベンズイミダゾール系化合物の経口用製剤を製造するには、他成分の配合および腸溶剤のコーティングが必要であるにもかかわらず、前記のように安定性に悪影響をおよぼすため、製剤化が困難であった。したがって、これらの化合物を経口投与形態に製剤化するに当たっては、これらを適切に安定化させる必要がある。

【0004】 これまでに、抗潰瘍作用を有するベンズイミダゾール系化合物の安定な製剤を得るために、ベンズイミダゾール系化合物に安定化剤としてマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩(重質炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、水酸化カルシウムなど)を均一に接触させる方法が知られている(特公平3-38247号公報)。特公平3-38247号公報によると、保存下での製剤の外観と含量(残存率)の変化が測定され、外観変化もなく、含量も安定であったことが報告されている。しかし、本発明者らがその公報に記載の方法に準じてオメプラゾールの腸溶性錠剤を製造し、安定性試験を行ったところ、腸溶性コーティング剤の影響により、着色および含量低下が著しく、十分に安定な製剤は得られないことを確認した。また、特開昭62-283964号公報により、ベンズイミダゾール誘導体に対して5重量%以上の塩基性物質(アルカリ金属、アルカリ土類金属、もしくはアルミニウムからなる群より選ばれる金属の水酸化物もしくは無機弱酸との塩)を含む組成物が開示され、また保存安定性の結果(残存量)が報告されているが、これに腸溶性コーティング剤を被覆した場合、安定な腸溶性製剤が得られないことは上記と同様に明らかである。

【0005】 一方、これらの問題点を解決した新規製剤

として特開昭62-258320号公報により、①活性成分を含む核部分、②その上に1層以上からなる中間被覆層、および③腸溶皮膜の3層からなる経口医薬製剤において、核部分にアルカリ化合物（酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムなど）、かつ中間被覆層にpH緩衝性アルカリ化合物〔酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムまたは複合物質（ $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ または $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ 、 n は2未満の非整数である）〕を含有させてなる腸溶性の内服用新規医薬製剤が開示されている。この製剤は核部分にアルカリ化合物を含有させ、さらに、核部分と腸溶皮膜の間にpH緩衝性アルカリ化合物を含む中間被覆層を有していることに特徴がある。本出願人はこの中から最もよいアルカリ化合物として水酸化マグネシウムを、中間層のpH緩衝性アルカリ化合物として合成ヒドロタルサイトを選択して、安定なオメプラゾール製剤を製造販売している。しかしながら、この錠剤においては、第1中間被覆層、第2中間被覆層の製造過程でその皮膜形成性が悪く、部分的に剥離が生じたり、また脆さのために製造中の衝撃で皮膜が欠損し、当該中間被覆層の不完全なものが混入することが生じた。その結果、腸溶皮膜が核錠に直接接触して、部分的に褐変した不良錠が混入するという問題が生じた。さらに、該製剤は高温高湿下で保存すると錠剤の崩壊遅延、溶出悪化をきたすという問題点も有していた。従って、このように安定性が改良された製剤ではあるが、その製造工程中では不良品が出やすく、また流通過程においては厳密な防湿包装が施されているのが現状であり、経済的にも好ましくない。以上の点から、良好な保存安定性はもちろん、製造時におけるコーティング工程が円滑に行え、かつ耐湿性、溶出性の点においてもすぐれた特性を有する製剤の開発が希求されている。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、このような事情に鑑み、抗潰瘍作用を有する酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物のより有用な製剤を開発することを目的として、種々の物質を用いて鋭意研究を行ったところ、安定化剤として水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を、さらに、それに緩衝剤を配合することによって、上記課題が解決できることを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0007】すなわち、本発明は、(1)抗潰瘍作用を有する酸に不安定な2-〔(2-ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンズイミダゾール系化合物を含む核部分に1~2層のアンダーコーティング層を被覆し、さらに、その上に腸溶性コーティングを被覆してなる腸溶製剤において、核部分および/またはアンダーコーティング層に水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を配合させることを特徴とする安定性および溶出性が改善された腸溶製剤、および(2)抗潰瘍作用を有する酸に不安定な2-〔(2-ピリジル)メチルスルフィニル〕ベ

ンズイミダゾール系化合物を含む核部分に1~2層のアンダーコーティング層を被覆し、さらに、その上に腸溶性コーティングを被覆してなる腸溶製剤において、核部分および/またはアンダーコーティング層に安定化剤として水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物および緩衝剤を配合させることを特徴とする腸溶製剤に関する。

【0008】本発明において、抗潰瘍作用を有する酸に不安定な2-〔(2-ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンズイミダゾール系化合物は、具体的には前記各公開公報等に記載された化合物であって、たとえばオメプラゾール（5-メトキシ-2-〔〔(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチル〕スルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール）、ランソプラゾール（2-〔〔〔3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル〕メチル〕スルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール）、2-〔〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ピリジル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール、2-〔〔(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール、6-メチル-2-〔〔(3-メチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチル、5-メチル-2-〔〔(3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール、2-〔〔(4-メトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル〕-5-トリフルオロメチル-1H-ベンズイミダゾール、2-〔〔(4-メトキシ-3-メチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル〕-5-トリフルオロメチル-1H-ベンズイミダゾール、2-〔〔(5-エチル-4-フェノキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル〕-5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール、5-メトキシ-2-〔〔(4-フェノキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール、2-〔〔(3-メチル-4-(2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ)-2-ピリジル)メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール、2-〔〔(3-メチル-4-(2-モルホリノエトキシ)-2-ピリジル)メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾールまたは2-〔〔(3-メチル-4-(2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)エトキシ)-2-ピリジル)メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール等があげられ、有効成分として前記化合物を核部分に1~50mg、好ましくは5~30mgを含有させる。

【0009】核部分における水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物の配合量は、ベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して0.1~20重量部が望ましい範囲であるが、これに限定されるものではない。上記安定化剤は製薬上汎用されている添加剤、たとえば乳

5

糖、マンニト、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等の賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム（商品名：エクスプロタブ、木村産業）、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤、ラウリル硫酸ナトリウム、ツィーン80（商品名）等の界面活性剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤などと共に添加することができる。崩壊剤としては、カルボキシメチルスターチナトリウムが望ましい。

【0010】本発明の安定化剤である水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物は水に非常に難溶性であるため、湿式造粒時においてベンズイミダゾール系化合物または各種賦形剤、糊料、滑沢剤などの製剤加工原料の液性（pH）の影響を受けてベンズイミダゾール系化合物の安定化が不十分な場合は、水溶性の緩衝剤を併用することによりその安定性を向上させることができる。緩衝剤としては酒石酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、ポリリン酸カリウム、リン酸水素二カリウム、ピロリン酸ナトリウム、ピロリン酸カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸三ナトリウムまたはリン酸三カリウムが挙げられる。また、その配合量はベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して、緩衝剤0.01～2重量部が望ましい範囲であるが、これに限定されるものではない。

【0011】本発明による製剤の核部分はベンズイミダゾール系化合物、安定化剤である水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、または前記化合物と緩衝剤、さらに必要により上記の添加剤を加えて均一に混和することによって得られるが、その混和方法は、たとえば予めベンズイミダゾール系化合物に安定化剤を混和したものに添加剤を混和してもよいし、ベンズイミダゾール系化合物と添加剤を混和したものに安定化剤を添加してもよい。得られた混合物を湿式造粒法により粉粒体とし、次いで打錠して錠剤用の基錠が得られる。あるいは混合物を湿式練合したのち押出し造粒機を用いて造粒し、次いでマルメライザー（富士パウダル製）により顆粒剤用の核顆粒とすることができる。

【0012】このようにして得られた核部分（基錠、核顆粒）上に1～2層のアンダーコーティング層を被覆し、アンダーコーティング層中に安定化剤として水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、または前記化合物と緩衝剤を配合させることができる。アンダーコーティング用剤としてはポリマー、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン等から選ばれる製薬上許容されうる水溶性ポリマー、または白糖、マンニト、乳糖などの糖が用いられ、他にタルク、酸化チタン、軽質無水ケイ酸などの添加物も添加することが

6

できる。アンダーコーティング層は2層からなることが好ましく、核部分に近い側のアンダーコーティング層が水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、ポリマーまたは糖、およびタルク等の添加物からなり、腸溶被膜に近い側のアンダーコーティング層がポリマーまたは糖、および必要に応じてタルク等の添加物からなることがより好ましい。アンダーコーティング層における安定化剤の配合量は核部分100重量部に対して0.01～10重量部が望ましい範囲であるが、これに限定されるものではない。

【0013】このようにして得られた製剤中間品に腸溶性コーティングを被覆することによって腸溶製剤とすることができる。腸溶性コーティングとしては、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸・アクリル酸共重合物（商品名：オイドラギット）等が用いられ、可塑剤、つや出し剤なども添加できる。

【0014】以上のように、核部分、アンダーコーティング層および腸溶性コーティング層の3層からなる製剤において、核部分および/またはアンダーコーティング層に制酸剤である水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を配合させることが重要であり、いずれの構成要件を欠いても目的とする製剤は得られない。すなわち、核部分に多孔性の水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を含有させることによって親水性が増加し、核部分の崩壊性が高まり、その結果、高温、加温下の過酷条件下で長期間保存しても、溶出性の悪化は生じない。特開昭62-258320号公報の製剤のアンダーコーティング層に核部分に配合した水酸化マグネシウムを添加すると、腸溶剤コーティング層に悪影響を及ぼす。それを回避するために、その発明の最もよい製剤ではアンダーコーティング層に合成ヒドロタルサイトを用いている。一方、本願発明ではアンダーコーティング層中に核部分に配合した水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を添加する。そうすると、アンダーコーティング用剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロースなど）による膜の形成性は合成ヒドロタルサイトなどの他のpH緩衝性アルカリ化合物を添加する場合に比較して良好である。また、この水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物およびタルクを添加することによって、アンダーコーティングの製造過程での滑りがよくなり、衝撃が少なくなることによって、膜の欠損発生が抑制され、その結果、褐変不良錠が生じなくなる。なお、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物は酸に対して強い中和作用を有するため、核部分に対する腸溶性コーティング剤の影響を完全に抑えることを可能にする。

【0015】以上のようにして、経口投与に適した剤形である腸溶性の錠剤、顆粒剤を得ることができ、また顆

粒剤をカプセルに充填してカプセル剤とすることができる。このようにして得られた製剤は、次のような特徴を有する。

(1) 過酷条件下に長期間保存しても外観上、全く悪化がみられず、ベンズイミダゾール系化合物含量の低下もほとんどない。

(2) 高温加湿下においても崩壊性がよく、溶出性の悪化は起こらない。

(3) アンダーコーティング層の皮膜形成性にすぐれる。従って、製造工程における不良品が少なくなり、コスト低減につながる。

(4) 製品の包装を軽減できる。また、薬局等での開封後の安定性をより長く保証できるようになる。

【0016】本発明の製剤はすぐれた胃酸分泌抑制作用、抗潰瘍作用を有し、ヒトを含む哺乳動物の消化器潰瘍等の治療に用いることができる。

【0017】

【実施例】以下に、参考例、実施例および実験例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0018】参考例1

基錠における安定化剤として水酸化マグネシウムを、ア*

オメプラゾール	5.0mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	5.0mg
結晶セルロース	4.0mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5mg
マンニト	56.5mg

計

75.0mg

【0020】得られた核顆粒に下記組成のコーティングを施し、腸溶性の顆粒を得た。アンダーコーティング1、2は流動噴霧乾燥機（大川原製）中で給気温度75

℃、排気温度45℃で行い、腸溶コーティングは給気温度65℃、排気温度40℃でコーティングを行った。

核顆粒	75.5mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	1.5mg
タルク	0.5mg
精製水	(64.5mg)

計

5.5mg

アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5mg
酸化チタン	2.5mg
タルク	0.5mg
精製水	(64.5mg)

計

6.5mg

腸溶コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	10.7mg

*アンダーコーティング層における安定化剤として合成ヒドロタルサイトを用いた腸溶性錠剤を、特開昭62-258320号公報に記載の方法に準じて、次のようにして製造した。錠剤135mg当たりオメプラゾール20mgおよびアルカリ化合物として水酸化マグネシウムを含有する錠剤をロータリー式打錠機により製造した。このようにして得た錠剤（基錠）を、合成ヒドロタルサイト0.3mg含有するヒドロキシプロピルメチルセルロースからなるアンダーコーティング液により第一層アンダーコーティング、その上にヒドロキシプロピルメチルセルロースのみからなるアンダーコーティング液により第二層アンダーコーティングを施し、次いでヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートからなる腸溶コーティング液により腸溶コーティングを行い、腸溶錠剤を得た。

【0019】実施例1

下記組成物を練合機に取り、約20分間混合した後、適量の精製水を加えて練合し、押出し造粒機（スクリーン径1.0mm）で造粒した後、マルメライザー（富士パウダル製）で球状の顆粒を得る。この顆粒を流動乾燥機中で給気温度50℃で30分間乾燥し、篩を用いて14～24メッシュの核顆粒を得た。

9	10
セタノール	0.5mg
タルク	1.8mg
メチレンクロライド	(33.0mg)
エタノール	(86.0mg)
精製水	(33.0mg)

計 13.0mg

【0021】実施例2

下記組成のうちオメブラゾール、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、乳糖、カルボキシメチルス 10 末を24メッシュの篩で整粒し、ステアリン酸マグネシウムを加え混合後、ロータリー式打錠機で1錠当たり1ロキシプロピルメチルセルロースを均一に混合し、それ* 35mgの錠剤（基錠）を製造した。

オメブラゾール	20.0mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	15.0mg
乳糖	91.2mg
カルボキシメチルスターチナトリウム	7.5mg
ラウリル硫酸ナトリウム	0.3mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.5mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg

計 135.0mg

【0022】得られた錠剤（基錠）に下記組成のコーティングを施して、腸溶錠を得た。アンダーコーティング ※気温度70℃、排気温度40℃、パン回転数15rpmでコーティングを施した。腸溶コーティングは給気温度1、2はハイコーター（フロイント産業製）を用い、給※ 55℃、排気温度37℃でコーティングを行った。

基錠	135.0mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.2mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	0.3mg
タルク	0.1mg
精製水	(23.0mg)

計 1.6mg

アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.1mg
酸化チタン	1.0mg
タルク	0.1mg
精製水	(56.0mg)

計 4.1mg

腸溶コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	2.9mg
セタノール	0.1mg
タルク	0.2mg
エタノール	(35.0mg)
精製水	(10.0mg)

計 3.2mg

合 計 144.0mg

【0023】実験例1

50 参考例1と本発明の処方である実施例2で得られた腸溶

性の錠剤について、製剤特性および保存安定性を調べたところ、表1、表2に示すように、両者に差はみられなかった。

*【0024】

【表1】

*

表1 製剤特性

	参考例1	実施例2
重量(mg)	143.0	144.0
直径(mm)	7.13	7.13
厚さ(mm)	3.23	3.24
硬度(kp)	13.0	14.0
崩壊(日局12)		
第1液(2時間後の耐性)	適合	適合
第2液	4.7分	5.8分
溶出(第2液、バドル法、100rpm)		
10分	89.3%	96%
20分	100.4%	100.3%
耐1液性(第1液、バドル法、100rpm)		
2時間後の主薬残存率	99.8%	99.9%

【0025】

※ ※【表2】

表2 安定性

保存条件	参考例1		実施例2	
	外観	含量(%)	外観	含量(%)
初期	白色	99.7	白色	99.7
40℃、1ヶ月	白色	99.3	白色	99.6
40℃、2ヶ月	白色	100.0	白色	99.5
60℃、2週間	白色	99.3	白色	99.5
60℃、1ヶ月	白色	99.5	白色	99.2
40℃、75%RH、2週間	白色	99.3	白色	99.5
40℃、75%RH、1ヶ月	白色	99.3	白色	99.3

【0026】実験例2

参考例1および実施例2で得られたオメプラゾールの腸溶錠について、25℃、85%および40℃、82%RH(相対湿度)の条件下でそれぞれ2週間保存した後の日本薬局方第2液(pH約6.8)における溶出率を測定した。その結果を図1～図4に示す。図1、図3から明らかなように、参考例1の腸溶錠は25℃、85%(図1)および40℃、82%RH(図3)保存下で、

基錠

著しい溶出性の悪化がみられた。一方、図2、図4から明らかなように、実施例2の腸溶錠では25℃、85%(図2)および40℃、82%RH(図4)の2週間保存下でも溶出性の悪化は認められなかった。

【0027】参考例2

下記組成からなるランソプラゾールの腸溶錠を参考例1の方法に準じて製造する。

13	14
ランソプラゾール	20.0mg
水酸化マグネシウム	10.0mg
乳糖	73.5mg
カルボキシメチルスターチナトリウム	5.0mg
ラウリル硫酸ナトリウム	0.2mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.8mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
計	110.0mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.0mg
合成ヒドロタルサイト	0.2mg
タルク	0.1mg
精製水	(20.0mg)
計	1.3mg
アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.6mg
酸化チタン	0.8mg
タルク	0.1mg
精製水	(45.0mg)
計	3.5mg
腸溶コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	2.5mg
セタノール	0.1mg
タルク	0.1mg
エタノール	(30.0mg)
精製水	(8.5mg)
計	2.7mg

合 計

117.5mg

【0028】参考例3

下記組成からなる2-[(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベ

ンズイミダゾール(化合物1と称する)の腸溶錠を参考例1の方法に準じて製造する。

基礎

化合物1	20.0mg
水酸化マグネシウム	20.0mg
乳糖	31.0mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	8.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.7mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3mg

計	80.0mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.8mg
合成ヒドロタルサイト	0.15mg
タルク	0.05mg
精製水	(20.0mg)

15

16

計	1. 0mg
アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2. 4mg
タルク	0. 1mg
精製水	(45. 0mg)

計	2. 5mg
腸溶コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	2. 0mg
セタノール	0. 8mg
タルク	0. 7mg
エタノール	(30. 0mg)
精製水	(8. 5mg)

計	3. 5mg
---	--------

合 計	87. 0mg
-----	---------

【0029】化合物1に代えて2-〔〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ピリジル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール(化合物2)を用いた腸溶錠も同様に製造する。

【0030】実施例3

下記組成からなるランソプラゾールの腸溶錠を実施例2の方法に準じて製造する。

基錠

ランソプラゾール	20. 0mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	10. 0mg
乳糖	73. 5mg
カルボキシメチルスターチナトリウム	5. 0mg
ラウリル硫酸ナトリウム	0. 2mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0. 8mg
ステアリン酸マグネシウム	0. 5mg

計	110. 0mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1. 0mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	0. 2mg
タルク	0. 1mg
精製水	(20. 0mg)

計	1. 3mg
アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2. 6mg
酸化チタン	0. 8mg
タルク	0. 1mg
精製水	(45. 0mg)

計	3. 5mg
腸溶コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	2. 5mg
セタノール	0. 1mg
タルク	0. 1mg

17	18
エタノール	(30.0mg)
精製水	(8.5mg)
計	2.7mg

合 計 117.5mg

【0031】実施例4

下記組成からなる2-〔(3, 5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベ*

*ンズイミダゾール(化合物1)の腸溶錠を実施例2の方法に準じて製造する。

基錠

化合物1	20.0mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	20.0mg
乳糖	31.0mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	8.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.7mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3mg

計	80.0mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.8mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	0.15mg
タルク	0.05mg
精製水	(20.0mg)

計	1.0mg
アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.4mg
タルク	0.1mg
精製水	(45.0mg)

計	2.5mg
腸溶コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	2.0mg
セタノール	0.8mg
タルク	0.7mg
エタノール	(30.0mg)
精製水	(8.5mg)

計	3.5mg
---	-------

合 計

87.0mg

【0032】化合物1に代えて2-〔(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール(化合物2)を用いた腸溶錠も同様に製造する。

【0033】実験例3

参考例2、実施例3で得られるランソプラゾールの腸溶錠および参考例3、実施例4で得られる化合物1、化合

基錠

オメプラゾール

20.0mg

物2の腸溶錠について、実験例1、実験例2と同様の試験を行うと、いずれの錠剤においても良好な保存安定性と、溶出特性の改善効果が得られる。

【0034】実施例5

オメプラゾールの安定化に水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を用いた下記組成の基錠を、実施例2に準じて湿式造粒法で製造した。

19	20
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	10.0mg
乳糖	95.7mg
カルボキシメチルスターチナトリウム	7.5mg
ラウリル硫酸ナトリウム	0.3mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg

計 135.0mg

この基錠に下記組成のアンダーコーティング1、アンダーコーティング2および腸溶コーティングを実施例2に*10 *準じた方法によりコーティングを施した。

アンダーコーティング1

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.2mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	0.3mg
タルク	0.1mg
精製水	(23.0mg)

計 1.6mg

アンダーコーティング2

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.1mg
酸化チタン	1.0mg
タルク	0.1mg
精製水	(56.0mg)

計 4.2mg

腸溶コーティング

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	2.9mg
セタノール	0.1mg
タルク	0.2mg
エタノール	(35.0mg)
精製水	(10.0mg)

計 3.2mg

合 計 144.0mg

【0035】一方、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物の代わりに水酸化マグネシウム、酸化マグネシウムまたは水酸化カルシウムをそれぞれ用いて湿式造粒法で基錠を製造した後、同様にフィルムコーティングを施して腸溶錠を得た。以上のようにして得られた腸溶錠を、50℃、75%RH、1週間または40℃、7

5%RH、2週間保存した後、日本薬局方に準じて、試験液に第2液を用い、補助盤を使用せずに、錠剤の崩壊時間を測定した。その結果を表3に示す。

【0036】

【表3】

表 3

安定化剤	崩壊時間 (分)		
	初期値	50℃, 75%RH, 1 週間	40℃, 75%RH, 2 週間
本発明 水酸化アルミニウム・ 炭酸水素ナトリウム 共沈物	4.0	3.5	3.9

対照	水酸化マグネシウム	3.0	29.0	7.5
"	酸化マグネシウム	25.0	30以上	30 以上
"	水酸化カルシウム	20.0	22.0	30 以上

【0037】水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を用いた本発明の腸溶錠は、調製時（初期）および高温加湿保存下ともに良好な崩壊性を示した。一方、水酸化マグネシウムを用いたものは、高温加湿下で、著しく崩壊性が悪化した。また、酸化マグネシウム、水酸化カルシウムを用いた腸溶錠は調製時点から崩壊性が悪かった。

* 【0038】実施例6

下記組成物を練合機に取り、約20分間混合した後、適量の精製水を加えて練合し、押出し造粒機（スクリーン径1.0mm）で造粒した後、マルメライザー（富士パウダル製）で球状の顆粒を得る。この顆粒を流動乾燥機中で給気温度50℃で約30分間乾燥し、篩を用いて14~24メッシュの核顆粒を得た。

オメプラゾール	5.0mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	5.0mg
リン酸三ナトリウム ($\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$)	0.5mg
結晶セルロース	4.0mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5mg
マンニト	56.0mg

計

75.0mg

【0039】得られた核顆粒に下記組成のコーティングを施し、腸溶性の顆粒を得た。アンダーコーティング1、2は流動噴霧乾燥機（大川原製）中で給気温度75℃

※℃、排気温度45℃で行い、腸溶コーティングは給気温度65℃、排気温度40℃でコーティングを行った。

核顆粒	75.0mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	1.5mg
タルク	0.5mg
精製水	(64.5mg)

計

5.5mg

アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5mg
酸化チタン	2.5mg
タルク	0.5mg
精製水	(64.5mg)

計

6.5mg

腸溶コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	10.7mg
セタノール	0.5mg
タルク	1.8mg
メチレンクロライド	(33.0mg)
エタノール	(86.0mg)
精製水	(33.0mg)

計

13.0mg

【0040】参考例4

実施例6において、核顆粒に配合した水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物とリン酸三ナトリウムの代わりにマンニトを用いて実施例6と同様に核顆粒を

調整した。次に、アンダーコーティング1に配合した水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物の代わりにタルクを追加配合した以外は実施例6と同様にしてコーティングを行い、オメブラゾールの腸溶顆粒を得た。

【0041】実施例4

実施例6および参考例4で得たオメブラゾールの腸溶顆粒*

表 4

	開始時	60℃密栓	40℃, 75%開放
実施例6	白	白	白
参考例4	淡褐	褐	褐

【0043】表4から明らかなように、核顆粒に水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物と緩衝剤、かつアンダーコーティング層に水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を添加した実施例6の腸溶顆粒は過酷条件下においても外観の変化がみられなかった。

【0044】実施例7

下記組成のうちオメブラゾール、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、乳糖、カルボキシメチルス※

オメブラゾール	20.0mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	20.0mg
ピロリン酸ナトリウム	2.0mg
乳糖	83.2mg
カルボキシメチルススターチナトリウム	8.0mg
ラウリル硫酸ナトリウム	0.3mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg

合 計

135.0mg

【0045】得られた錠剤（基錠）に下記組成物のコーティングを施して、腸溶錠を得た。アンダーコーティング1、2はハイコーター（フロイント産業）を用い、給

*粒をガラスビンに入れ、60℃密栓または40℃、75%RH開放の条件下に2週間保存した。その外観変化を表4に示す。

【0042】

【表4】

※ターチナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびヒドロキシプロピルセルロースを均一に混合し、それにピロリン酸ナトリウムを溶解した適量の精製水を加えて、練合を行った後、流動乾燥機中で50℃、30分間乾燥した。乾燥した造粒末を24メッシュの篩で整粒し、ステアリン酸マグネシウムを加え混合後、ロータリー式打錠機で1錠当たり135mgの錠剤（基錠）を製造した。

気温度70℃、排気温度40℃、パン回転数13rpmでコーティングを施した。腸溶コーティングは給気温度55℃、排気温度37℃でコーティングを行った。

基錠	135.0mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.4mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	0.4mg
タルク	0.1mg
精製水	(23.0mg)

計

1.9mg

アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.1mg
酸化チタン	1.0mg
精製水	(56.0mg)

計

4.1mg

腸溶コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	3.1mg

25	26
セタノール	0.2mg
タルク	0.2mg
エタノール	(35.0mg)
精製水	(10.0mg)
計	3.5mg

合 計

144.5mg

【0046】このようにして得られたオメブラゾールの腸溶錠について、25℃、85%RHおよび40℃、82%RHの条件下でそれぞれ2週間保存した後の日本薬局方第2液（pH約6.8）における溶出率を測定した。その結果を図5と図6に示す。図5、6から明らかなように、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共*

*沈物と緩衝剤（ピロリン酸ナトリウム）を用いた本発明の腸溶錠は、高温加湿下に保存しても調製時と変わらない、良好な溶出性を示した。

【0047】実施例8

下記組成からなるオメブラゾールの腸溶錠を実施例7の方法に準じて製造する。

基錠

オメブラゾール	20.0mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	13.0mg
ピロリン酸ナトリウム	2.0mg
乳糖	83.0mg
カルボキシメチルスターチナトリウム	8.0mg
ラウリル硫酸ナトリウム	0.3mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg

計

135.0mg

アンダーコーティング1

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.4mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	0.4mg
タルク	0.1mg
精製水	(23.0mg)

計

1.9mg

アンダーコーティング2

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.1mg
酸化チタン	1.0mg
精製水	(56.0mg)

計

4.1mg

腸溶コーティング

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	3.1mg
セタノール	0.2mg
タルク	0.2mg
エタノール	(35.0mg)
精製水	(10.0mg)

計

3.5mg

合 計

144.5mg

得られたオメブラゾール腸溶錠について、保存下における安定性試験および溶出試験を行ったところ、良好な保

存安定性と高い溶出率が得られる。

【0048】

【発明の効果】抗潰瘍作用を有する酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物を含む核部分、1～2層からなるアンダーコーティング層および腸溶性コーティング層からなる腸溶製剤において、核部分および／またはアンダーコーティング層に水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、または前者に緩衝剤を配合させることにより、長期にわたって着色しないなど保存安定性が極めて良好で、かつ過酷な条件下における長期保存においても、溶出性が悪化しない安定な抗潰瘍剤含有製剤を得ることができる。さらに、本発明製剤は皮膜形成性にすぐれ、製造時における不良品を抑えることができる。これらのことから、従来の製剤に比べてよりすぐれた特性を有する製剤が得られた。

【図面の簡単な説明】

【図1】参考例1で得られたオメプラゾール錠剤の溶出プロファイルを示した図である。

【図2】実施例2で得られた本発明のオメプラゾール錠剤の溶出プロファイルを示した図である。

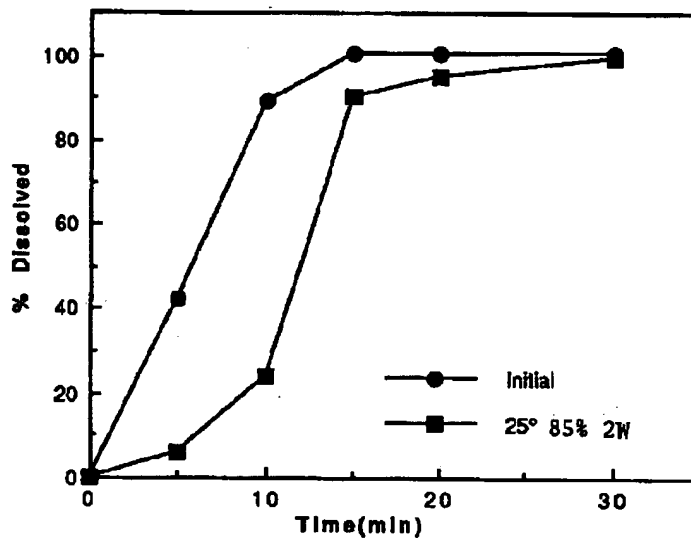
【図3】参考例1で得られたオメプラゾール錠剤の溶出プロファイルを示した図である。

【図4】実施例2で得られた本発明のオメプラゾール錠剤の溶出プロファイルを示した図である。

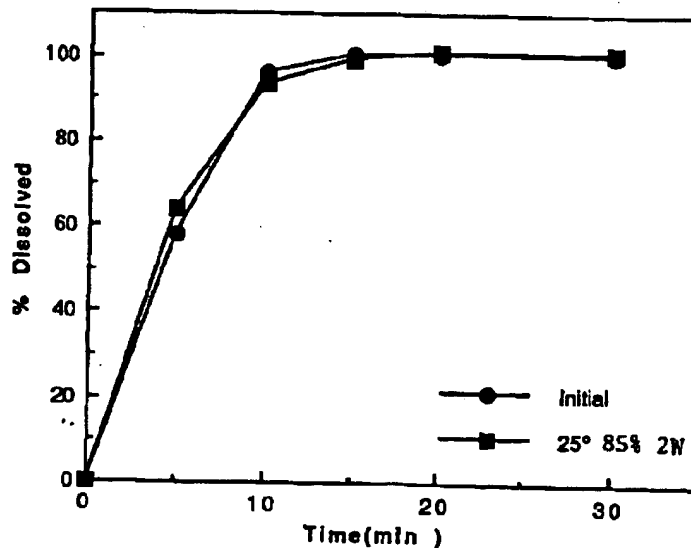
10 【図5】実施例7で得られた本発明のオメプラゾール錠剤の溶出プロファイルを示した図である。

【図6】実施例7で得られた本発明のオメプラゾール錠剤の溶出プロファイルを示した図である。

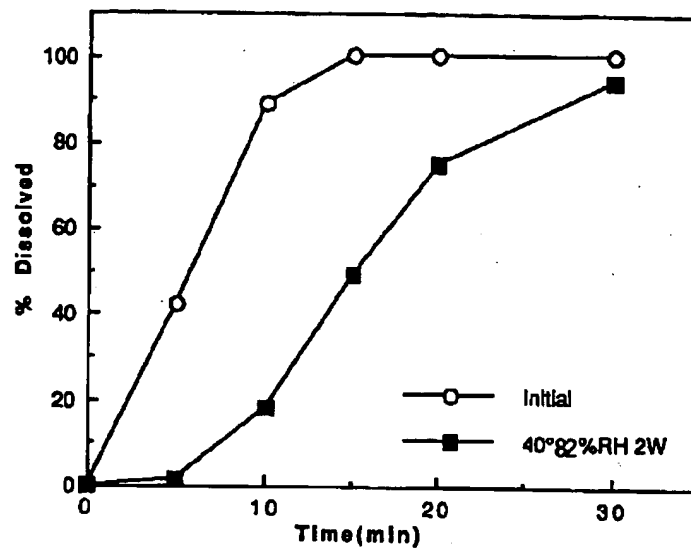
【図1】



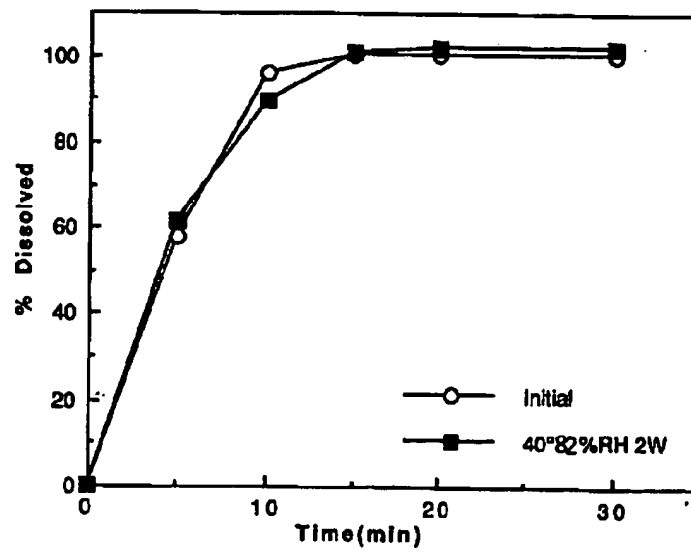
【図2】



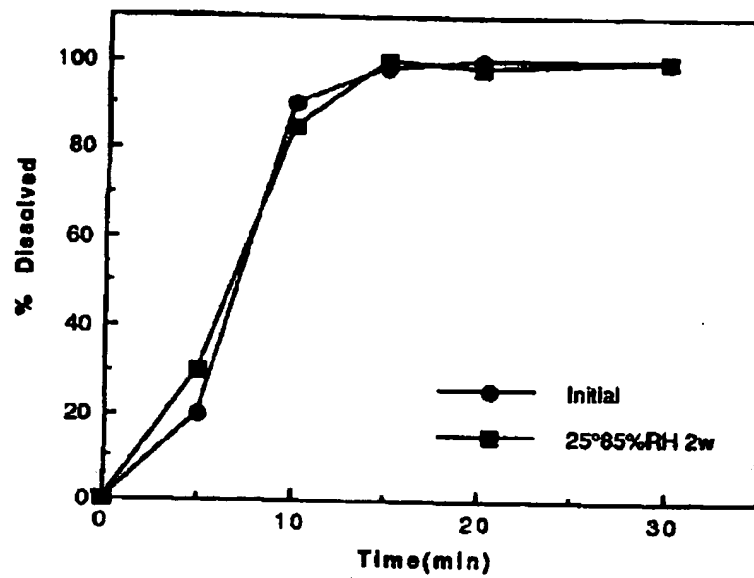
【図3】



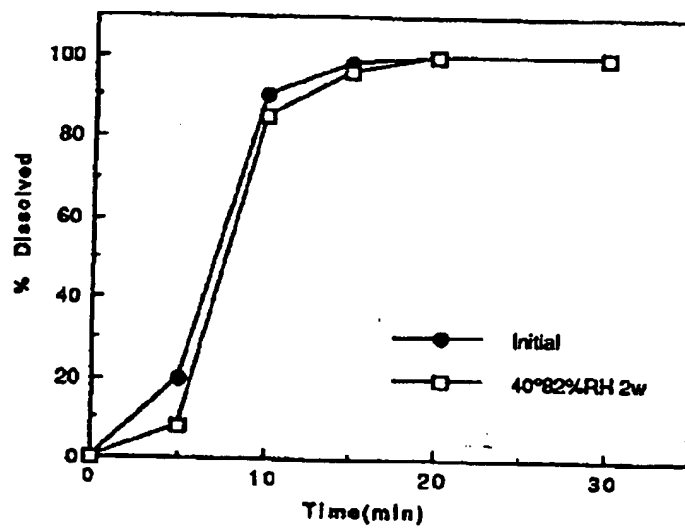
【図4】



【図5】



【図6】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵

A 6 1 K 31:195)

識別記号

庁内整理番号

8413-4C

F 1

技術表示箇所